

## Амперометрическое определение мочевой кислоты, креатинина и холестерина на планарных электродах, модифицированных частицами золота, в проточно-инжекционной системе

**\*Л.Г. Шайдарова, И.А. Челнокова, И.А. Гафиатова, А.В. Гедмина,  
Г.К. Будников**

Казанский (Приволжский) Федеральный университет,  
Российская Федерация, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18

\*Адрес для переписки: Шайдарова Лариса Геннадиевна, E-mail: LarisaShaidarova@mail.ru

Поступила в редакцию 16 мая 2019 г., после доработки – 23 июля 2019 г.

Разработан способ амперометрического определения мочевой кислоты (МК), креатинина (Кр) и холестерина (ХС) на планарных углеродных электродах (ПЭ), модифицированных частицами золота, в проточно-инжекционной системе. ПЭ с иммобилизованными частицами золота (Au-ПЭ) каталитически активными по отношению к МК, Кр и ХС. При их электроокислении на Au-ПЭ наблюдается многократное увеличение тока при потенциалах окисления модификатора и уменьшение потенциала окисления органического соединения по сравнению с немодифицированным электродом. Для каждого соединения оценено влияние электрохимических и гидродинамических параметров проточно-инжекционной системы на величину аналитического сигнала. Подобраны рабочие условия (налагаемый потенциал и скорость потока) регистрации максимального аналитического сигнала на модифицированном электроде для изучаемых биологически активных соединений (БАС). При совместном присутствии рассматриваемых БАС графики зависимости величины тока от концентрации аналитов, представленные в логарифмических единицах, линейны в диапазоне от  $5 \times 10^{-9}$  до  $5 \times 10^{-3}$  моль/л для МК, от  $5 \times 10^{-7}$  до  $5 \times 10^{-3}$  моль/л для Кр и от  $5 \times 10^{-8}$  до  $5 \times 10^{-3}$  моль/л для ХС. Использование двухдетекторной проточной системы и двойных планарных электродов (ДПЭ), модифицированных частицами золота (Au-ДПЭ), позволило провести одновременное определение МК, Кр и ХС. Предложенный способ был использован для их определения в моче.

**Ключевые слова:** электроокисление мочевой кислоты, креатинина и холестерина, модифицированный планарный электрод, частицы золота, амперометрическое определение, проточно-инжекционный анализ.

For citation: *Analitika i kontrol'* [Analytics and Control], 2019, vol. 23, no. 3, pp. 354-361

DOI: 10.15826/analitika.2019.23.3.005

## Amperometric determination of uric acid, creatinine and cholesterol on planar electrodes modified by gold particles in the flow-injection system

**\*L.G. Shaidarova, I.A. Chelnokova, I.A. Gafiatova, A.V. Gedmina,  
G.K. Budnikov**

Kazan (Volga region) Federal University (KFU), ul. Kremlyovskaya, 18, Kazan, 420008, Russia Federation

\*Corresponding author: Larisa G. Shaidarova, E-mail: LarisaShaidarova@mail.ru

Submitted 16 May 2019, received in revised form 23 July 2019

A method of amperometric determination of uric acid (UA), creatinine (Cr) and cholesterol (CHO) on planar carbon electrodes (PE) modified by gold particles in a flow-injection system has been developed. PE with immobilized gold particles (Au-PE) is catalytically active with respect to UA, Cr and CHO. A multiple current increase at modifier oxidation potentials and an oxidation potential decrease of the organic compound

as compared to the unmodified electrode during their electrooxidation on Au-PE was observed. The effect of the electrochemical and hydrodynamic parameters of the flow-injection system on the analytical signal was estimated for each compound. The working conditions (applied potential and flow rate) for the maximum analytical signal registration at the modified electrode for the studied biologically active compounds (**BAC**) were selected. With the joint presence of the considered BAC, the dependence graphs of the current on the analyte concentration in logarithmic units were linear in the range from  $5 \times 10^{-9}$  to  $5 \times 10^{-3}$  mol/l for UA, from  $5 \times 10^{-7}$  to  $5 \times 10^{-3}$  mol/l for Cr and from  $5 \times 10^{-8}$  to  $5 \times 10^{-3}$  mol/l for CHO. Using the two-detector flow system and double planar electrodes (**DPE**) modified with gold particles (**Au-DPE**) allowed the simultaneous determination of the considered BAC. The proposed method was used to determine UA, Cr and CHO in the urine.

**Keywords:** electrooxidation of uric acid, creatinine and cholesterol, modified planar electrode, gold particles, amperometric determination, flow-injection analysis.

## ВВЕДЕНИЕ

С каждым днем в лабораторной диагностике появляются все новые способы и методы анализа, которые позволяют выявить многие заболевания на ранней стадии и за очень короткое время. Важными биохимическими показателями являются содержания мочевой кислоты (**МК**), креатинина (**Кр**) и холестерина (**ХС**) в биологических жидкостях [1]. Мониторинг уровней МК и Кр проводят для определения активности почек, печени и диагностики почечной недостаточности. Повышенный уровень МК может быть причиной подагры, при которой кристаллы МК откладываются в суставной жидкости. В крови больных подагрой также повышен и уровень ХС [2]. Поэтому поиск новых сенсоров для определения рассматриваемых биомаркеров представляет несомненный интерес.

Для количественного определения органических соединений используют различные физико-химические методы. Среди них большое внимание привлекает проточно-инжекционный амперометрический метод с модифицированными электродами [3]. Роль подложки выполняют как металлы (платина, золото), так и углеродные материалы (стеклоуглерод, угольная паста, высокоориентированный пирографит и др.). Для детектирования ХС, МК и Кр в качестве модификаторов применяют металлы [4-6], полимеры [7-9], углеродные материалы [10-11], а также композиты на их основе [12-16]. Модификация электродов позволяет улучшить сенсорные характеристики, такие как чувствительность, селективность и стабильность [17].

Несмотря на значительное количество работ по использованию химически модифицированных электродов (**ХМЭ**) с электрокаталитическими свойствами для определения ХС, МК или Кр, примеров использования таких электродов для их одновременного детектирования при совместном присутствии нет. Создание новых портативных устройств на основе модифицированных планарных электродов и интенсивное развитие проточных методов анализа создает условия для проведения экспрессного многокомпонентного анализа.

Поэтому в настоящей работе оценена возможность использования **ПЭ** (планарные углеродные электроды с одним рабочим электродом) или **ДПЭ** (планарные углеродные электроды с двумя рабочими электродами) с электроосажденными частицами

золота для совместного определения МК, Кр и ХС в варианте проточно-инжекционной амперометрии.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Хроноамперограммы регистрировали с помощью потенциостата  $\mu$ STAT200 и бипотенциостата  $\mu$ STAT400 (DropSens, Испания). При проведении исследований использовали углеродные ПЭ и ДПЭ фирмы DropSens (Испания). Поверхность рабочих углеродных электродов модифицировали электроосажденными частицами золота.

Электролитический осадок золота на поверхности рабочих электродов ПЭ и ДПЭ получали по разработанному ранее способу [18].

Одноканальная проточно-инжекционная система состояла из перистальтического насоса PERIMAX 12 (Германия), инжектора, проточной электрохимической ячейки с ПЭ или ДПЭ и бипотенциостата DropSens  $\mu$ STAT400 (рис. 1, а). Схема двухдетекторной проточно-инжекционной системы включала последовательно соединенные проточные электрохимические ячейки (рис. 1, б).

Для оценки каталитических свойств электроосажденных частиц золота в реакциях с МК, Кр и

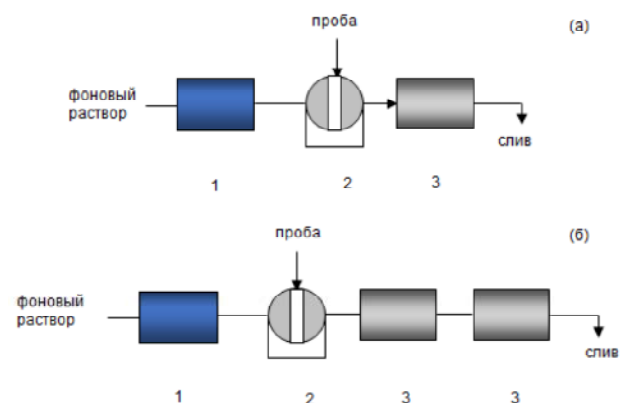


Рис. 1. (а) – Схема проточно-инжекционной системы: 1 – перистальтический насос, 2 – инжектор, 3 – детектор; (б) – схема двухдетекторной проточно-инжекционной системы: 1 – перистальтический насос, 2 – кран, 3 – детектор.

Fig. 1. (a) – Scheme of the flow-injection system: 1 – peristaltic pump, 2 – tap, 3 – detector; (b) – scheme of the two-detector flow-injection system: 1 – peristaltic pump, 2 – tap, 3 – detector.



Таблица 1

Аналитические характеристики проточно-инжекционного амперометрического определения холестерина, мочевой кислоты и креатинина на планарном углеродном электроде, модифицированном частицами золота, носитель – 0.1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

Table 1

Analytical characteristics of the flow-injection amperometric determination of cholesterol, uric acid and creatinine on the planar carbon electrode modified by gold particles, carrier – 0.1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

Аналит	Диапазон концентраций, М	Уравнение регрессии $\lg I = a + b \lg C$ , (I, мкА; C, М)		R
		a	b×10	
Мочевая кислота	5×10 <sup>-9</sup> ÷ 5×10 <sup>-3</sup>	2.6 ± 0.1	3.8 ± 0.2	0.997
Холестерин	5×10 <sup>-8</sup> ÷ 5×10 <sup>-3</sup>	2.8 ± 0.1	2.1 ± 0.1	0.998
Креатинин	5×10 <sup>-7</sup> ÷ 5×10 <sup>-3</sup>	3.1 ± 0.2	4.3 ± 0.3	0.997

новили, что электрохимический процесс осложнен химической реакцией ( $\lg \beta = 0.35$ ) [21]. Все эти факты позволяют отнести электрохимический процесс к каталитическому.

#### Проточно-инжекционное амперометрическое определение креатинина, мочевой кислоты и холестерина на планарных электродах, модифицированных частицами золота

Электрокаталитический отклик электрода Au-ПЭ был использован для проточно-инжекционного амперометрического определения МК, Кр и ХС. Предварительно для каждого соединения оценено влияние налагаемого потенциала ( $E$ ) и скорости потока ( $u$ ) на величину аналитического сигнала. На рис. 3 представлены зависимости при проточно-инжекционном определении Кр, МК и ХС. На основании полученных результатов выбраны рабочие условия определения рассматриваемых соединений в проточно-инжекционной системе: определение проводили при  $u = 3.09$  мл/мин (рис. 3, а) и  $E = 0.55, 0.80$  и  $1.10$  В для ХС, МК и Кр соответственно (рис. 3, б).

Зависимость аналитического сигнала от концентрации БАС линейна в широком диапазоне. Интервалы линейных зависимостей каталитического тока от концентрации аналитов и уравнения регрессии для этих зависимостей приведены в табл. 1. Использование электрода Au-ПЭ повышает чувствительность метода и снижает нижнюю границу определяемых содержаний БАС по сравнению с немодифицированным ПЭ на несколько порядков.

Правильность методик оценена методом введено-найденно. Относительное стандартное отклонение ( $S_r$ ) не превышает 2.0 % во всем диапазоне исследуемых концентраций при  $n = 10$  (табл. 2).

При непрерывном использовании электрода Au-ПЭ в проточно-инжекционной системе электрокаталитический отклик имеет хорошую воспроизводимость: срок эксплуатации электрода, после которого ток падает на 5.0 % – 2 часа. Теоретическая производительность этого электрода составляет 180 проб/ч.

Поскольку по содержанию МК, Кр и ХС в моче диагностируют заболевания почек и мочевыводящих путей [22], была рассмотрена возможность одновременного проточно-инжекционного амперометрического определения этих веществ.

Таблица 2

Метрологические характеристики проточно-инжекционного амперометрического определения холестерина, мочевой кислоты и креатинина на планарном углеродном электроде, модифицированном частицами золота, носитель – 0.1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  $n = 6$ ,  $P = 0.95$

Table 2

Metrological characteristics of the flow-injection amperometric determination of cholesterol, uric acid and creatinine on the planar carbon electrode modified by gold particles, carrier is 0.1 M H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,  $n = 6$ ,  $P = 0.95$

Субстрат	Содержание субстрата, мкМ		ПП, %	$S_r$
	Введено	Найдено, ( $x \pm Dx$ )		
Мочевая кислота	1.0	1.05 ± 0.02	105	0.02
	5.0	4.90 ± 0.05	98	0.01
Холестерин	1.0	1.08 ± 0.02	108	0.02
	5.0	5.2 ± 0.1	104	0.02
Креатинин	10.0	9.5 ± 0.1	95	0.01
	50.0	51.0 ± 0.5	102	0.01



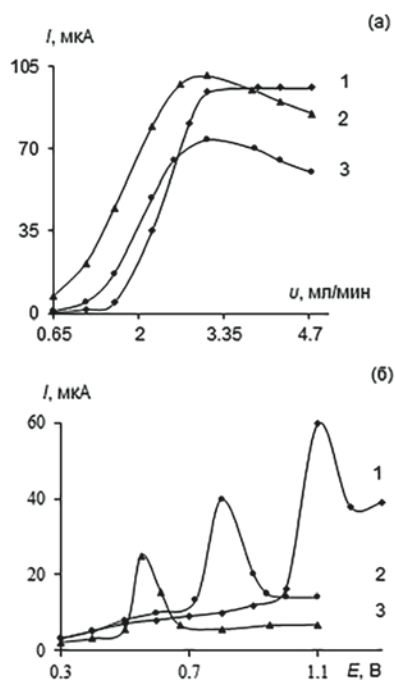


Рис. 3. Зависимость тока окисления креатинина (1), мочевой кислоты (2) и холестерина (3) на планарном электроде с электроосажденными частицами золота от скорости потока в проточно-инжекционной системе (а) и заданного потенциала (б), носитель –  $0.1 \text{ M H}_2\text{SO}_4$ .

Fig. 3. Dependence of creatinine (1), uric acid (2) and cholesterol (3) oxidation current on the planar electrode with electrodeposited gold particles on the flow rate in the flow-injection system (а) and the given potential (б), carrier –  $0.1 \text{ M H}_2\text{SO}_4$ .

трического определения этих БАС с помощью ДПЭ, модифицированных частицами золота (Au-ДПЭ).

При инъекции в проточную систему раствора, содержащего МК, Кр и ХС, регистрируются три отдельных пика (рис. 4, а). Полученная зависимость тока от потенциала в условиях потока повторяет форму циклической вольтамперограммы окисления трехкомпонентной системы. При  $E = 0.55 \text{ V}$  высота сигнала зависит от концентрации ХС, при  $E = 0.80 \text{ V}$  – от концентрации МК, а при  $E = 1.10 \text{ V}$  – от концентрации Кр. Перекрестная активность модификатора отсутствует (табл. 3). Разность потенциалов составляет более 250 мВ, что позволяет проводить селективное проточно-инжекционное амперометрическое определение этих соединений на электроде Au-ПЭ.

Для проведения двухкомпонентного анализа и одновременного мониторинга МК и Кр использовали ДПЭ с двумя рабочими электродами, модифицированными частицами золота. В этом случае на один рабочий электрод подается потенциал максимума тока электроокисления МК, а на другой – электроокисления Кр (рис. 4, б). На регистрируемых одновременно двух хроноамперограммах наблюдается по одному пику, зависящему от концентрации МК и Кр соответственно. Результаты амперометрического

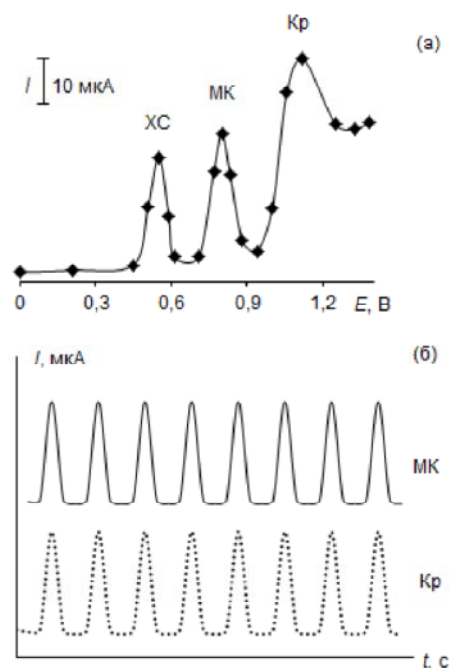


Рис. 4. (а) Зависимость тока от заданного потенциала на планарный электрод с электроосажденными частицами золота, полученная при инъекции раствора, содержащего холестерин, мочевую кислоту и креатинин ( $C = 5 \times 10^{-3} \text{ M}$ ) при совместном присутствии, в проточно-инжекционной системе, носитель –  $0.1 \text{ M H}_2\text{SO}_4$ ; (б) Зависимость тока от количества воспроизведений, полученная на двойном планарном электроде с электроосажденными частицами золота при инъекции раствора, содержащего мочевую кислоту и креатинин ( $C = 5 \times 10^{-3} \text{ M}$ ) при совместном присутствии, в проточно-инжекционной системе, носитель –  $0.1 \text{ M H}_2\text{SO}_4$ .

Fig. 4. (а) Dependence of the current on the given potential on the planar electrode with electrodeposited gold particles obtained by injecting a solution containing cholesterol, uric acid and creatinine ( $C = 5 \times 10^{-3} \text{ M}$ ) during their simultaneous presence in the flow-injection system, carrier –  $0.1 \text{ M H}_2\text{SO}_4$ ; (б) Dependence of the current on the number of reproductions obtained on the double planar electrode with electrodeposited gold particles obtained by injection of the solution containing uric acid and creatinine ( $C = 5 \times 10^{-3} \text{ M}$ ) with their simultaneous presence in the flow-injection system, carrier –  $0.1 \text{ M H}_2\text{SO}_4$ .

определения двухкомпонентной системы МК/Кр в условиях проточно-инжекционного анализа приведены в табл. 3. Амперометрическое детектирование на электроде Au-ДПЭ позволяет сократить время анализа и увеличить производительность анализа до 360 определений/час.

Использование мультidetекторной проточной системы позволяет реализовать многокомпонентный анализ. Для определения МК, Кр и ХС при совместном присутствии в схему проточно-инжекционного анализа включили два последовательно

Таблица 3

Взаимное влияние холестерина, мочевой кислоты и креатинина на результаты их одновременного амперометрического определения на планарных электродах, модифицированных частицами золота, в проточно-инжекционной системе, носитель – 0.1 М  $H_2SO_4$ , ( $n = 6$ ,  $P = 0.95$ )

Table 3

Mutual influence of cholesterol, uric acid and creatinine on the results of their simultaneous amperometric determination on planar electrodes modified with gold particles in the flow-injection system, carrier – 0.1 М  $H_2SO_4$ , ( $n = 6$ ,  $P = 0.95$ )

Аналит	Матричный компонент	Концентрация матричного компонента, мкМ	Введено аналита, мкМ	Найдено аналита, мкМ	$S_r$
Холестерин	–	–	5.0	$4.90 \pm 0.10$	0.02
	Мочевая кислота	5	5.0	$5.10 \pm 0.20$	0.03
		50	5.0	$4.85 \pm 0.10$	0.02
	Креатинин	5	5.0	$4.95 \pm 0.10$	0.02
		50	5.0	$4.90 \pm 0.10$	0.02
Мочевая кислота	–	–	5.0	$4.95 \pm 0.10$	0.02
	Холестерин	5	5.0	$5.05 \pm 0.20$	0.03
		50	5.0	$5.00 \pm 0.20$	0.03
	Креатинин	5	5.0	$4.95 \pm 0.10$	0.02
		50	5.0	$4.85 \pm 0.10$	0.02
Креатинин	–	–	5.0	$5.05 \pm 0.20$	0.03
	Холестерин	5	5.0	$4.95 \pm 0.10$	0.02
		50	5.0	$4.90 \pm 0.10$	0.02
	Мочевая кислота	5	5.0	$4.85 \pm 0.10$	0.02
		50	5.0	$4.90 \pm 0.10$	0.02

Таблица 4

Результаты амперометрического определения двухкомпонентной и трехкомпонентной систем на планарных электродах, модифицированных частицами золота, в условиях проточно-инжекционного анализа, носитель – 0.1 М  $H_2SO_4$ , ( $n = 6$ ,  $P = 0.95$ )

Table 4

Results of amperometric determination of the two-component and the three-component systems on planar electrodes modified by gold particles in the flow-injection analysis, carrier – 0.1 М  $H_2SO_4$ , ( $n = 6$ ,  $P = 0.95$ )

Вид анализа	Аналит	Введено, мкМ	Найдено, мкМ	ПП, %	$S_r$
Амперометрическое определение на Аи-ДПЭ в проточно-инжекционной системе	Мочевая кислота	5.0	$4.80 \pm 0.05$	96	0.01
	Креатинин	10.0	$9.5 \pm 0.1$	95	0.01
Амперометрическое определение на Аи-ДПЭ и Аи-ПЭ в двухдетекторной проточно-инжекционной системе	Холестерин	5.0	$5.1 \pm 0.1$	102	0.02
	Мочевая кислота	5.0	$4.90 \pm 0.05$	98	0.01
	Креатинин	10	$9.8 \pm 0.1$	98	0.01

Таблица 5

Результаты одновременного амперометрического определения холестерина, мочевой кислоты и креатинина в урине в двухдетекторной проточно-инжекционной системе, носитель – 0.1 М  $H_2SO_4$ , ( $n = 6$ ,  $P = 0.95$ )

Table 5

Results of simultaneous amperometric determination of cholesterol, uric acid and creatinine in the urine in the two-detector flow-injection system, carrier – 0.1 М  $H_2SO_4$ , ( $n = 6$ ,  $P = 0.95$ )

Образец	Аналит	Электрод	Норма в урине, мкМ	Введено, мкМ	Расчет, мкМ	Найдено, мкМ	ПП, %
№ 1	Холестерин	Аи-ПЭ	–	–	–	–	–
				1.0	1.0	$0.97 \pm 0.04$	97
	Мочевая кислота	Аи-ДПЭ	$1.0 \div 3.0$	–	–	$2.5 \pm 0.1$	–
				5.0	7.5	$7.4 \pm 0.3$	99
	Креатинин	Аи-ДПЭ	$3.5 \div 11.8$	–	–	$5.7 \pm 0.2$	–
				10.0	15.7	$15.5 \pm 0.6$	99
№ 2	Холестерин	Аи-ПЭ	–	–	–	–	–
				2.0	2.0	$1.95 \pm 0.08$	98
	Мочевая кислота	Аи-ДПЭ	$1.0 \div 3.0$	–	–	$2.7 \pm 0.1$	–
				10.0	12.7	$12.9 \pm 0.5$	98
	Креатинин	Аи-ДПЭ	$3.5 \div 11.8$	–	–	$7.5 \pm 0.3$	–
				20.0	27.5	$27.7 \pm 0.7$	101

соединенных детектора (рис.1, б). Один детектор включал электрохимическую ячейку с электродом Au-ПЭ, другой – с электродом Au-ДПЭ. Результаты проточно-инжекционного амперометрического определения трехкомпонентной системы МК, Кр и ХС приведены в табл. 4.

Разработанный способ использовали в анализе урины. Пробоподготовка заключалась в 10-кратном разбавлении исследуемой пробы биологической жидкости раствором фоновое электролита. Приготовленный раствор инжескировали в проточную систему. Проточные хроноамперограммы регистрировали в потенциостатическом режиме. Определение ХС проводили при наложении на электрод Au-ПЭ потенциала 0.55 В, определение МК и Кр – при наложении на электрод Au-ДПЭ потенциалов 0.80 и 1.10 В соответственно. Содержание аналитов находили по градуировочным графикам. Результаты определения органических соединений на фоне урины представлены в табл. 5.

Для оценки показателя правильности (ПП) в разбавленный исследуемой раствор урины добавили фиксированную аликвоту стандартных растворов МК, Кр и ХС. Приготовленный раствор также инжескировали в проточную систему. Результаты определения содержания МК, Кр и ХС в урине в присутствии стандартных аликвот представлены в табл. 4.

Матричные компоненты урины (глюкоза, мочевина, аскорбиновая кислота, аминокислоты и др.) не оказывают мешающего влияния на результаты определения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Амперометрические сенсоры на основе ПЭ и ДПЭ с электроосажденными частицами золота обладают лучшими аналитическими и операционными характеристиками по сравнению с немодифицированными электродами и могут быть использованы для селективного проточно-инжекционного определения МК, Кр и ХС при совместном присутствии. Разработанный способ одновременного амперометрического определения МК, Кр и ХС в двухдетекторной проточно-инжекционной системе может быть предложен для экспрессного и производительного анализа мочи в клинко-диагностических лабораториях.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The work was performed according to the Russian Government Program of Competitive Growth of Kazan Federal University.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кольман Я., Рём К.-Г. Наглядная биохимия. М.: Мир, 2000. 469 с.
2. Кишкун А.А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 976 с.
3. Шайдарова Л.Г., Будников Г.К. Амперометрическое детектирование лекарственных веществ в проточно-инжекционном анализе // Фармацевтический анализ: монография (Серия «Проблемы аналитической химии»). 2013. Т. 16. С. 580–615.
4. A nonenzymatic cholesterol sensor constructed by using porous tubular silver nanoparticles / Y. Li [et al.] // Biosens. Bioelectron. 2010. V.25. P.2356–2360.
5. Nonenzymatic free-cholesterol detection via a modified highly sensitive macroporous gold electrode with platinum nanoparticles / Y.-J. Lee [et al.] // Biosens. Bioelectron. 2010. V.26. P.1353 – 1358.
6. Amperometric detection of creatinine and uric acid at the screen-printed electrode modified by gold nanoparticles in flow-injection analysis / L.G. Shaidarova [et al.] // Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. 2015. V. 6, № 5. P. 1629-1635.
7. Simultaneous Determination of Ascorbic Acid, Dopamine, and Uric Acid by Differential Pulse Voltammetry using Tiron Modified Glassy Carbon Electrode / A. Ensafi [et al.] // Int. J. Electrochem. Sci. 2010. V. 5. P. 116 -130.
8. Voltammetric behaviour study of creatinine at phosphomolybdic-polyrrole film modified electrode / M. D. Guo [et al.] // J. Electroanal. Chem. 2005. V. 585. P. 28-34.
9. Enzyme-less sensing of kidney dysfunction biomarker-creatinine using inulin based bio-nanocomposite / G. Kailavani [et al.] // New J. Chem. 2019. V. 43, №15. P. 5914-5924.
10. Non-enzymatic electrochemical detection of cholesterol using  $\beta$ -cyclodextrin functionalized graphene / N. Agnihotri [et al.] // Biosens. Bioelectron. 2015. V. 63. P. 212–217.
11. Simultaneous Determination of Uric Acid and Xanthine Using a Poly(Methylene Blue) and Electrochemically Reduced Graphene Oxide Composite Film Modified Electrode / G. Liu [et al.] // J. Anal. Methods Chem. 2014. V. 38, № 13. P. 1-10.
12. Electrocatalytic Detection of Uric Acid on Nitrogen-Doped Graphene Modified Electrode and its Application / X. Niu [et al.] // J. Chin. Chem. Soc. 2017. V. 31, № 1. P. 1360–1366.
13. Polyaniline/MWCNTs/starch modified carbon paste electrode for non-enzymatic detection of cholesterol: application to real sample (cow milk). / V. Gautam [et. al.] // Anal. Bioanal. Chem. 2018. V. 410, № 8. P. 2173–2181.
14. Electrodeposition of flower-like nickel oxide on CVD-grown graphene to develop an electrochemical non-enzymatic biosensor / A. Rengaraj [et al.] // J. Mater. Chem. B. 2015. V. 3. P. 6301–6309.
15. A selective sensor based on Au nanoparticles-graphene oxidepoly(2,6-pyridinedicarboxylic acid) composite for simultaneous electrochemical determination of ascorbic acid, dopamine, and uric acid / G. Aydogdu Tig [et al.] // J Appl. Electrochem. 2017. V. 47. P. 607-618.
16. Electrochemically grown polymethylene blue nanofilm on copper-carbon nanofiber nanocomposite: an electrochemical sensor for creatinine / I. Pandey [et al.] // Sensors and Actuators B Chemical. 2018. V. 277. P. 562–570.

17. Шайдарова Л.Г., Будников Г.К. Химически модифицированные электроды на основе благородных металлов, полимерных пленок или их композитов в органической вольтамперометрии // Журн. аналит. химии. 2008. Т. 63, № 10. С. 1014–1037.
18. Порционнo-инжектoнное определение креатинина на электроде, модифицированном наночастицами золота / Л.Г. Шайдарова [и др.] // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. 2014. Т. 156, № 4. С. 40–51.
19. Creatinine sensor based on a molecularly imprinted polymer-modified hanging mercury drop electrode / D. Lakshmi [et al.] // Talanta. 2006. V. 70. P. 272–280.
20. Electrochemical tagging of urate: developing new redox probes / J.S.N. Dutt [et al.] // Analyst. 2003. V. 128, № 7. P. 811–813.
21. Гороховская В.И., Гороховский В.М. Практикум по осциллографической полярографии: учеб. пособие для вузов. М.: Высшая школа, 1973. 112 с.
22. Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методическое руководство для врачей: под ред. Е.М. Шиловой. Москва, 2012. 83 с.

## REFERENCES

1. Kol'man Ia., Rem K.-G. *Nagliadnaia biokhimiia* [Illustrative biochemistry]. Moscow, Mir, 2000. 469 p. (in Russian).
2. Kishkun A.A. *Klinicheskaiia laboratornaia diagnostika: uchebnoe posobie* [Clinical laboratory diagnosis: a tutorial]. Moscow, GEOTAR-Media, 2010. 976 p. (in Russian).
3. Shaidarova L.G., Budnikov G.K. [Amperometric detection of drugs in flow-injection analysis]. *Farmatsevticheskii analiz: monografiia (Seriia «Problemy analiticheskoi himii»)*: [Pharmaceutical Analysis: Monograph (Series «Problems of Analytical Chemistry»)], 2013, no. 16, pp. 580–615 (in Russian).
4. Li Y., Bai H., Liu Q., Bao J., Han M., Dai Z. A nonenzymatic cholesterol sensor constructed by using porous tubular silver nanoparticles. *Biosens. Bioelectron.*, 2010, vol. 25, pp. 2356–2360. DOI: 10.1016/j.bios.2010.03.036.
5. Lee Y.J., Park J.Y. Nonenzymatic free-cholesterol detection via a modified highly sensitive macroporous gold electrode with platinum nanoparticles. *Biosens. Bioelectron.*, 2010, vol. 26, pp. 1353 – 1358. DOI: 10.1016/j.bios.2010.07.048.
6. Shaidarova L.G., Chelnokova I.A., Il'ina M.A., Leksina Y.A., Gedmina A.V., Budnikov H.K. Amperometric detection of creatinine and uric acid at the screen-printed electrode modified by gold nanoparticles in flow-injection analysis. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.*, 2015, vol. 6, no. 5, pp. 1629–1635.
7. Ensafi A., Khayamian T., Taei M. Simultaneous Determination of Ascorbic Acid, Dopamine, and Uric Acid by Differential Pulse Voltammetry using Tiron Modified Glassy Carbon Electrode. *Int. J. Electrochem. Sci.*, 2010, vol. 5, pp. 116–130.
8. Guo M.D., Guo H.X. Voltammetric behaviour study of creatinine at phosphomolybdc-polypyrrole film modified electrode. *J. Electroanal. Chem.*, 2005, vol. 585, pp. 28–34. DOI: 10.1016/j.jelechem.2005.07.007.
9. Kalaivani G., Suja S.K. Enzyme-less sensing of kidney dysfunction biomarker-creatinine using inulin based bio-nanocomposite. *New J. Chem.*, 2019, vol. 43, no. 15, pp. 5914–5924. DOI: 10.1039/C9NJ00594C.
10. Agnihotri N., Chowdhury A.D., De A. Non-enzymatic electrochemical detection of cholesterol using  $\beta$ -cyclodextrin functionalized graphene. *Biosens. Bioelectron.*, 2015, vol. 63, pp.212–217. DOI:10.1016/j.bios.2014.07.037.
11. Liu G., Ma W., Luo Y., Sun D., Shao S. Simultaneous Determination of Uric Acid and Xanthine Using a Poly(Methylene Blue) and Electrochemically Reduced Graphene Oxide Composite Film Modified Electrode. *J. Anal. Methods Chem.*, 2014, vol. 38, no. 13, pp.1-10. DOI: 10.1155/2014/984314
12. Niu X., Li X., Xie H., Cheng Y., Sun W., Huang Y., Men Y., Dong L. Electrocatalytic Detection of Uric Acid on Nitrogen-Doped Graphene Modified Electrode and its Application. *J. Chin. Chem. Soc.*, 2017, vol. 31, no. 1, pp. 1360–1366. DOI: 10.1002/jccs.201700148.
13. Gautam V., Singh K.P., Yadav V.L. Polyaniline/MWCNTs/starch modified carbon paste electrode for non-enzymatic detection of cholesterol: application to real sample (cow milk). *Anal. Bioanal. Chem.*, 2018, vol. 410, no. 8, pp. 2173–2181. DOI:10.1007/s00216-018-0880-6.
14. Rengaraj A., Haldorai Y., Kwak Ch.H. Electrodeposition of flower-like nickel oxide on CVD-grown graphene to develop an electrochemical non-enzymatic biosensor. *J. Mater. Chem. B.*, 2015, vol. 3, pp. 6301–6309. DOI: 10.1039/C5TB00908A.
15. Aydogdu Tig G., Gulendem G., Sule P. A selective sensor based on Au nanoparticles-graphene oxidepoly(2,6-pyridinedicarboxylic acid) composite for simultaneous electrochemical determination of ascorbic acid, dopamine, and uric acid. *J Appl. Electrochem.*, 2017, vol. 47, pp. 607-618. DOI 10.1007/s10800-017-1060-7.
16. Pandey I., Bairagi P., Verma N. Electrochemically grown polymethylene blue nanofilm on copper-carbon nanofiber nanocomposite: an electrochemical sensor for creatinine. *Sensors and Actuators B Chemical*, 2018, vol. 277, pp. 562–570. DOI: 10.1016/j.snb.2018.09.036.
17. Shaidarova L.G., Budnikov G.K. Chemically modified electrodes based on noble metals, polymer films, or their composites in organic voltammetry. *J. Anal. Chem.*, 2008, vol. 63, no. 10, pp. 922–942. DOI: 10.1134/S106193480810002X
18. Shaidarova L.G., Chelnokova I.A., Degteva M.A., Leksina Ju.A., Gedmina A.V., Budnikov G.K. [Batch-injection determination of creatinine at an electrode modified by gold nanoparticles]. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki* [Scientific notes of the Kazan University. A series of natural sciences], 2014, vol. 156, no. 4, pp. 40–51 (in Russian).
19. Lakshmi D., Sharma P.S., Prasad B.B. Creatinine sensor based on a molecularly imprinted polymer-modified hanging mercury drop electrode. *Talanta*, 2006, vol. 70, pp. 272–280. DOI: 10.1016/j.talanta.2006.02.038.
20. Dutt J.S.N., Cardosi M.F., Davis J. Electrochemical tagging of urate: developing new redox probes. *Analyst*, 2003, vol. 128, no. 7, pp. 811–813. DOI: 10.1039/B303399F.
21. Gorokhovskaia V.I., Gorokhovskii V.M. *Praktikum po ost-sillograficheskoi poliarografii: ucheb. posobie dlia vuzov* [Workshop on oscillographic polarography: studies. manual for universities]. Moscow, Higher School, 1973. 112 p. (in Russian).
22. Shvetsov M.Iu. *Khronicheskaiia bolezn' pochek i nefroprotektivnaia terapiia. Metodicheskoe rukovodstvo dlia vrachei* [Chronic kidney disease and nephroprotective therapy. Methodological guide for doctors]. Moscow, ed. E.M. Shilov, 2012. 83 p. (in Russian).